ADSORPTIONSEIGENSCHAFTEN BESCHICHTETER AKTIVKOHLE ZUR BEHANDLUNG VON INTOXIKATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HERMANN BAROP
aus Dortmund

BONN 1980

ADSORPTIONSEIGENSCHAFTEN BESCHICHTETER AKTIVKOHLE ZUR BEHANDLUNG VON INTOXIKATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
HERMANN BAROP
aus Dortmund

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof.Dr.T.S.Lie
2. Gutachter: Priv.-Doz.Dr.K.Olek

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Prof.Dr. F.Stelzner

UNIV. LEIDEN BIBL.

Druck: A. Brückner, Bonn

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung	Seite 4 - 9
Material und Methoden	Seite 10 - 15
Ergebnisse	Seite 16 - 23
Diskussion	Seite 24 - 28
Zusammenfassung	Seite 29
Literaturverzeichnis	Seite 30 - 34
Schlußwort	Seite 35
Lebenslauf	Seite 36

Einleitung:

Seit über vier Jahren befinden sich Aktivkohle - Kartuschen in Deutschland auf dem Markt, und in diesem Zeitraum hat sich die Liste der exogenen Vergiftungen, bei denen Aktivkohleperfusionen erfolgreich durchgeführt werden können, beträchtlich vergrößert. Die Ursprünge dieser Entwicklung liegen bereits im 18. Jahrhundert, als der französische Chemiker Bertrand (9) Versuche durchführte, bei denen er Tieren Arsen verabreichte und ihnen dann mit Aktivkohle das Leben rettete.
Garrod (19) führte 1846 erste systematische Tierexperimente an Meerschweinchen , Kaninchen, Katzen, Hunden und Fröschen durch und untersuchte die quantitativen Verhältnisse zwischen Gift und Antidot.
Erst 1946 begann Andersen (1, 2, 3, 4) in Kopenhagen diejenigen entscheidenden Aussagen über die Eigenschaften der Aktivkohle zu machen, die bis heute die Grundpfeiler für weitere Forschungen sind. Er untersuchte:

1.) Die quantitative Adsorption der Gifte an Kohle
2.) Die Geschwindigkeit dieser Adsorption
3.) Den Einfluß von Säuren und Basen auf die Adsorption
4.) Das Zeitintervall zwischen Gifteinnahme und wirksamer Adsorption.

Ausgehend von der Tatsache, daß an Aktivkohle Kreatinin, Harnsäure, Phenole und Guanidine sowie andere organische Säuren adsorbiert werden, verabreichte Yatzidis 1964 (40) Patienten mit einer Niereninsuffizienz 20-50g Kohle pro Tag. Die gastrointestinalen Symptome (Nausea, Meteorismus) gingen zurück. Er entwickelte die extrakorporale Hämoperfusion über Aktivkohlefilter und erprobte sie im Tierexperiment. 1964 (39) berichtete er in Amsterdam über 20 am Menschen durchgeführte Hämoperfusionen und deren Wirksamkeit bei Niereninsuffizienz und Barbituratintoxikationen. Die Blutspiegel von Kreatinin, Harnsäure, Indikan, Guanidinbasen, organischen Säuren und Urochromen verringerten sich während der Therapie deutlich, während die Entfernung von Cholesterin, Harnstoff, Wasser und Elektrolyten aus dem Organismus gering war.
Yatzidis schaffte hiermit die Grundlage für die folgenden Versuche unter anderem von Dunea und Kolff (17), Chang et al. (10, 11, 12),

Gazzard et al. (20, 21, 22) und Vale et al. (32, 33). Dunea und Kolff befaßten sich vorwiegend mit Patienten, die an einer Niereninsuffizienz litten, Chang darüber hinaus mit Patienten im Leberkoma und mit Patienten, die an einer Barbituratvergiftung lebensbedrohlich erkrankt waren. Gazzard und Vale behandelten in der Hauptsache Patienten mit einer Niereninsuffizienz und Patienten im Leberkoma.

Schon frühzeitig stellten sich die Nachteile und Gefahren einer Therapie mit der extrakorporalen Hämoperfusion über Aktivkohle heraus: So wurden Ablagerungen von Kohlepartikeln in fast allen inneren Organen von Versuchstieren gefunden (23, 24). Die unbeschichtete Aktivkohle besaß außerdem eine schlechte Blutkompatibilität (31, 35, 36).

In diesem Zusammenhang sind die Bemühungen Changs (13, 14, 15, 16) zu verstehen, durch eine Kapselung der Aktivkohle diese Gefahren zu verhindern.

Chang benutzte u.a. Albumin-Cellulosenitrat zur Beschichtung der Aktivkohle und fand heraus, daß die Adsorption organischer Bestandteile des Blutes (Albumin, Gerinnungsfaktoren, Hormone) sowie auch der korpuskulären Anteile wesentlich geringer war, als bei unbeschichteter Aktivkohle. Ebenso wies er nach, daß eine mit 4% Albumin beschichtete Aktivkohle weniger organische Blutbestandteile adsorbiert, als eine mit 2% Albumin beschichtete Aktivkohle.

N.T. Ott et al. (30) stellten in ihren in vitro Untersuchungen die Adsorptionsfähigkeiten beschichteter und unbeschichteter Aktivkohle nebeneinander und verglichen gleichzeitig zwei verschiedene Beschichtungstypen miteinander. Bei diesem Vergleich zwischen drei Aktivkohlepatronen, von denen eine mit Zelluloseacetat beschichtet war, die zweite mit Polyacrylhydrogel und die dritte unbeschichtet, ergab sich durch die Hämoperfusion kein Einfluß auf die Erythrozyten - und Lymphozytenzahl für alle drei Patronen, während ein Abfall der Granulozyten auf 20-30% des Ausgangswertes beobachtet werden konnte. Die Thrombozyten fielen bei der mit Zelluloseacetat beschichteten Kohle auf 80% des Ausgangswertes, bei der mit Polyacrylhydrogel beschichteten auf 50% des Ausgangswertes und bei der unbeschichteten Kohle auf 15% des Ausgangswertes.

Man wendet grundsätzlich folgende Beschichtungstypen an:

Acryl-Hydrogel Beschichtung	Firma Smith & Nephew
Pyroxylin Beschichtung	Firma Asahi
Zellulose beschichtete Kohle	Firma Enka, Firma Sorin Biomedica
Zelluloseacetat beschichtet Kohle	Firma Gambro
Albumin-Cellulosenitrat beschichtete Kohle:	Chang (12)

Aber nicht nur die Oberflächenstruktur der Aktivkohle spielt eine wichtige Rolle für ihre Adsorptionsfähigkeit, sondern auch die chemische Natur der Kohle selbst. Man unterscheidet Kohle pflanzlichen, tierischen und mineralischen Ursprungs. Die Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Aktivkohle sind: Hölzer, Knochen, Torf, Elfenbein, Petroleum, Steinkohle und Kokosnuß. Man kann die Aktivkohle nach folgenden Gesichtspunkten einteilen:

1.)	Die chemische Herkunft:	a.) tierisch
		b.) pflanzlich
2.)	Die Porengröße	a.) kleiner als 20 Å
		b.) 200-500 Å
		c.) größer als 500 Å
3.)	Die Form:	a.) granulär
		b.) gefasert
		c.) sphärisch
4.)	Die Art der Aktivierung:	a.) physikalisch
		b.) chemisch
5.)	Die Porenvolumenverteilung	

Mineralische Ausgangsmaterialien haben sich wegen ihres hohen Kalziumphosphatgehaltes als wenig nützlich erwiesen, zum einen wegen ihrer geringen Adsorptionsfähigkeit, zum anderen wegen ihres hohen Ionenanteils, verglichen mit Kohle pflanzlichen Ursprungs.
Walker und Denti (37) wiesen darauf hin, daß die in der Aktivkohle pflanzlichen Ursprungs enthaltenen niedermolekularen Verunreinigungen wie Ionen vor der Hämoperfusion durch gründliche Waschvorgänge extrahiert werden sollten. Er wusch die Kohle in konzentrierter

Salzsäure und in gekochtem Wasser bis zum Erreichen der pH Werte 6,0-6,5 und anschließend in demineralisiertem Wasser.
Heute haben sich weitgehend Kohlen pflanzlichen Ursprungs auf dem Markt durchgesetzt. Man unterscheidet folgende Partikelformen:

1.)	Zylindrische Partikel	Firma Merck, Deutschland und Firma Gambro, Schweden
2.)	Unregelmäßig geformte Partikel	Firma Smith & Nephew, England und Firma Sorin Biomedica, Italien
3.)	Kügelchen	Firma Asahi und Firma Kuraray, Japan
4.)	Hohlfasersorbentien bzw. Faserkohlesorbentien	Firma Enka, Deutschland

Unter Aktivierung der Kohle versteht man eine Vergrößerung der spezifischen Oberfläche, die für die Adsorptionskapazität maßgebend ist. Die Verfahren bestehen im wesentlichen aus Erhitzen der Kohle unter Wasserdampf bis 1000 °C im Beisein von Zinkchlorid. Eine derartige Behandlung der Kohle vergrößert zwar ihre Oberfläche, verringert aber gleichzeitig ihre Abriebsfestigkeit. Es kommt zur Aufschwemmung von Kleinstpartikeln, die während der Hämoperfusion zur Kohleembolie führen können. Andererseits besteht ein direktes Verhältnis zwischen dem Wirkungsgrad, der Aufspaltung der Kohle und ihrer Adsorptionsfähigkeit. Weiterhin ist auch eine hohe Oberflächenenergie, durch die die Adsorptionskapazität für verschiedene zu adsorbierende Substanzen gesteigert wird, wesentlich.

Stellt man heute Oberlegungen zur Indikation für eine extrakorporale Hämoperfusion mit Aktivkohle an, so sollten folgende Gefahren besonders beachtet werden (25, 26, 27):

1.) Blutdruckabfall nach Beginn der Perfusion
2.) Verlust von Thrombozyten und Leukozyten
3.) Hypokaliämie
4.) Immunglobulinverarmung
5.) Hormonverluste
6.) Heparinisierung des Patienten
7.) Unterkühlung
8.) Hirnödem

Es empfielt sich eine Anwendung der Hämoperfusion mit Aktivkohle für alle die Fälle, in denen es sich um Gifte handelt, die durch Aktivkohle adsorbiert werden, und die nicht durch andere Giftentfernungsmaßnahmen besser eliminiert werden können. Ein Vergleich zwischen der Hämoperfusion mit Aktivkohle und der Dialyse für eine bestehende Urämie zeigt folgende Argumente, die für bzw. gegen eine Hämoperfusion sprechen (37):
Vor- und Nachteile der Hämoperfusion im Hinblick auf Urämie:

Vorteile:	Nachteile:
-größere Oberfläche pro Gramm Kohle als bei der Dialyse	-schlechtere Blutkompatibilität
-Diffusion von Lösungen durch dicke Membranen ist nicht erforderlich	-Emboliegefahr
-weites Adsorptionsspektrum, mittelmolekulare Substanzen werden adsorbiert	-nicht wirksam für Elektrolyte, Phosphate und Sulfate
-lipidlösliche Substanzen werden adsorbiert	-Säure-Basenhaushalt wird nicht korrigiert
-Substanzen werden fest gebunden	-für bestimmte Substanzen ist die Adsorption begrenzt
-einfacher zu handhaben als die Hämodialyse, weniger aufwendige Apparatur als die Hämodialyse	-die augenblicklichen Geräte benötigen ein Vorfüllvolumen
-industriell einfacher herzustellen als Dialyseapparate	-Adsorptionsspektrum augenblicklich unvollkommen bekannt
-kann preisgünstiger eingesetzt werden als Dialyseapparate	-Folgen einer Langzeittherapie unbekannt

Neue Entwicklungen und Anwendungsmöglichkeiten ergaben sich u.a. durch die Forschung von Yamazaki et al. (38). Unter Verwendung von Asahi Kohle trennte er bei der Hämoperfusion das Plasma von den korpuskulären Bestandteilen des Blutes. Nach Passage des Plasmas durch Aktivkohle gelang es ihm, mit dem Dialyseverfahren die noch im Plasma enthaltenen niedermolekularen Substanzen in ihrem physiologischen Konzentrationsbereich zu halten.

Die Firma Enka/Deutschland differenziert heute den Anwendungsbereich für Aktivkohle nach Kohle für mittel-und niedermolekulare Substanzen; es gelang sogar, gute Adsorptionseigenschaften für hochmolekulare Substanzen bei Versuchen mit der Cuprophan Membran nachzuweisen.(8).

Folgende Zielvorstellungen für die Herstellung qualitativ hochwertiger Kohle und deren Beschichtung lassen sich aus dem bisher gesagten ableiten:

1.) Hämokompatibilitätsverbesserung bei gleichzeitiger guter Adsorptionsgeschwindigkeit und Adsorptionsfähigkeit
2.) Gleichmässige Dicke der Beschichtung und konstante Partikelgröße
3.) Erhöhung der Bruchfestigkeit
4.) Spezifische Adsorptionsfähigkeit für toxische Substanzen aus dem nieder - mittel - und hochmolekularen Bereich.

Im Hinblick auf diese vier Punkte ist es auch das Ziel dieser Arbeit, die Adsorptionseigenschaften von mit Polyhydroxyäthylmethacrylat (Poly-Hema) beschichteter Aktivkohle zu untersuchen.

Material und Methoden:

Zur Messung der Adsorptionsgeschwindigkeit und - fähigkeit der mit Polyhydroxyäthylmethacrylat beschichteten Aktivkohle (Firma Merck/ Deutschland) -Partikelgröße 0,5-0,75 mm - wurden als zu adsorbierende Modellsubstanzen aus dem nieder-, mittel-und hochmolekularen Bereich in vitro 500 mg Kreatinin (MG 113,2) als nichtaromatische Substanz, 500 mg Bromthalein (MG 838,03) als aromatische Substanz und 1000 mg Inulin (MG ca. 5500) (Abb. 1) je Liter physiologischer Kochsalzlösung eingesetzt.
Bei der verwendeten Aktivkohle pflanzlichen Ursprungs werden nicht aktivierte Kohlepartikel und Staubteilchen durch Waschen mit der 20-fachen Menge demineralisierten Wassers von den aktivierten Partikeln getrennt.
Zur Herstellung der mit 2%, 4% und 10% Polyhydroxyäthylmethacrylat beschichteten Aktivkohle werden für 2% in einem 1000 ml Kolben 250 g Kohle mit 5 ml Methacrylsäure-2-hydroxyäthylester (Firma Merck) und 0,01% α-α'- azo-isobutyronitril (Firma Merck) als Katalysator (ca. 0,05 g) in 200 ml Äthanol als Lösungsmittel vermischt; für die mit 4% und 10% Polyhydroxyäthylmethacrylat beschichtete Aktivkohle werden 10 ml bzw. 25 ml Methacrylsäure-2-hydroxyäthylester verwendet. Der gesamte Beschichtungsvorgang dauert 3 Stunden unter Vakuum bei 70 °C.

In den ersten beiden Stunden mischte ich die Aktivkohle mit dem Katalysator und der Beschichtungssubstanz in Abständen von 15 Minuten. Die Polymerisation beginnt nach 2 Stunden und ist nach einer weiteren Stunde abgeschlossen (Abb. 2).
Die beschichtete Kohle wird über 10 Stunden bei 45 °C im Inkubator getrocknet.
Die Aktivkohlepatrone aus Polypropen ist in Abb. 3 dargestellt.
Die Filter an Ein-und Ausgang der Aktivkohlepatrone bestehen aus 0,2 mm starkem, perforiertem Nylongewebe. Das Säulenvolumen beträgt 180 ml, die Säulen enthielten 80 g gekapselte Aktivkohle.
Die Abb. 4 zeigt das geschlossene Perfusionssystem. Vor jeder Perfusion wurde die Patrone mit 500 ml Ringerlösung (Firma Fresenius/ Deutschland) gewaschen, um Luftblasen und Kohlestaubpartikel zu entfernen. Die Perfusion selbst erfolgte mit einer Travenolpumpe des Serientypes F bei einer Durchflußquote von 100 ml/min und einer

Raumtemperatur von 22 - 23 °C. Die Perfusionsdauer betrug 360 Minuten. Die Adsorption von Kreatinin, Bromthalein und Inulin an mit 2%, 4% und 10% Polyhydroxyäthylmethacrylat beschichtete Aktivkohle wurde vor der Perfusion und nach 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 und 360 min gemessen. Die Versuche wurden in drei Gruppen unterteilt und vierfach reproduziert:

Gruppe 1:
Perfusion über mit 2% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle

a.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 500mg Kreatinin/l
b.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 500mg Bromthalein /l
c.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 1000mg Inulin /l

Gruppe 2:
Perfusion über mit 4% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle

a.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 500mg Kreatinin/l
b.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 500mg Bromthalein/l
c.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 1000mg Inulin/l

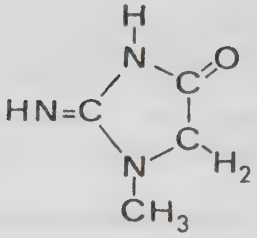
Gruppe 3:
Perfusion über mit 10% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle

a.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 500mg Kreatinin/l
b.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 500mg Bromthalein/l
c.) 1 Liter 0,9% Kochsalzlösung mit 1000mg Inulin/l

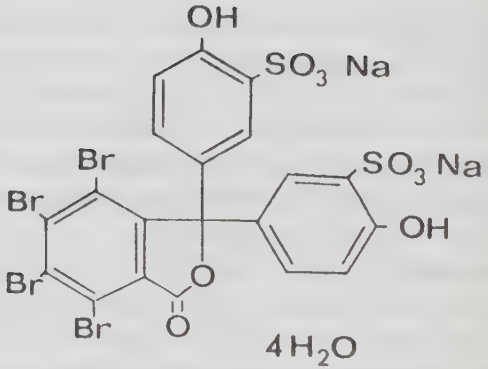
Die Adsorptionsgeschwindigkeiten und -kapazitäten der einzelnen Versuchsserien wurden nach dem Student's T-Test statistisch auf die Signifikanz ihrer Unterschiede hin überprüft.
Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen erfolgten nach der stereo scanning Methode mit einem Elektronenmikroskop der Firma Zeiss (Typ EM 9 S-2). Der verwendete Film war ein Agfa Pan 25.

Abbildung 1:

Kreatinin
MG 113,2



Bromthalein Na-Salz
MG 838,03



Inulin Fruktoseeinheiten, ß-1,2 glycosidisch verknüpft
MG ca. 5500

Abbildung 2:

Die Entstehung des Polyhydroxyäthylmethacrylates durch Polymerisierung von Methacrylsäureäthylester.

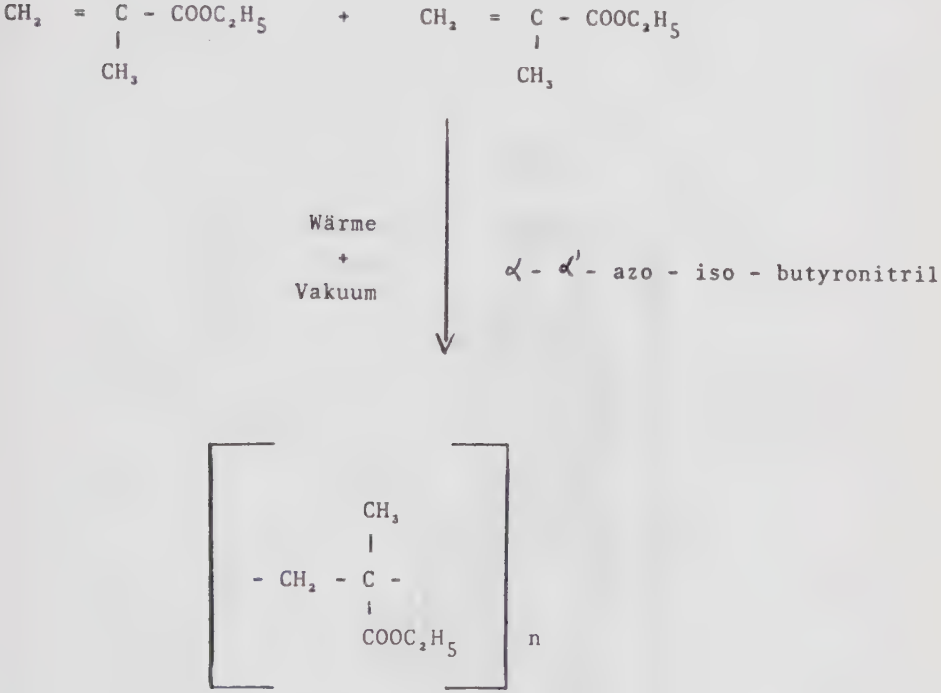


Abbildung 3:

Darstellung des Aktivkohlebehälters (Aktivkohlepatrone) (Streckenmasse: Zahlenwerte in mm).

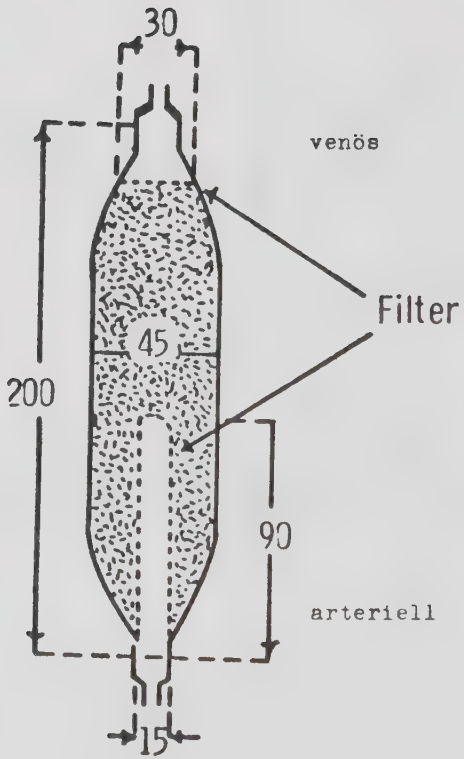
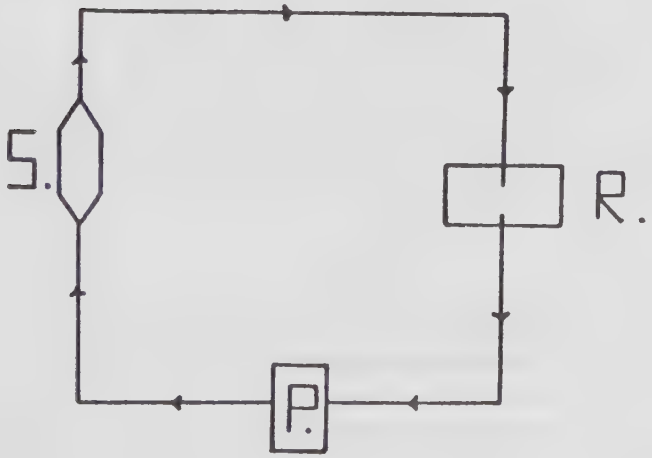


Abbildung 4:

Schematische Darstellung der zyklischen in vitro Versuchsanordnung zur Perfusion mit Aktivkohle. Die Pfeile geben die Flußrichtung der sich in physiologischer Kochsalzlösung befindlichen Substanzen an. (S.: Aktivkohlesäule, R.: Reservoir, P.: Pumpe)



Ergebnisse:

Gruppe 1.)

Abb. 5, 6 und 7 zeigen die Konzentrationsquoten von Kreatinin, Bromthalein und Inulin im Perfusat zu den verschiedenen Zeiten für 2%, 4% und 10% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle.

Gruppe 1a, Abb. 5c) Innerhalb der ersten 30 min verminderte sich die Konzentration des Kreatinins im Perfusat auf 42,5 ± 0,6 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, nach 60 min auf 25,2 ± 1,4 mg/l und nach 120 min auf 15 ± 1,6 mg/l physiologischer Kochsalzlösung. Im weiteren Verlauf sank die Kreatininkonzentration nur noch geringfügig ab: nach 240 min auf 8,3 ± 1,2 mg/l und nach 360 min auf 4,4 ± 0,7 mg/l physiologischer Kochsalzlösung.
In der Gruppe 1b, Abb. 6c fiel die Konzentration an Bromthalein im Perfusat nach 30 min auf 87,3 ± 31,2 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, ein im Vergleich zu Kreatinin statistisch signifikant ($p < 0,001$) langsamerer Abfall. Nach einer Perfusionsdauer von 60 min betrug die Restkonzentration des Bromthaleins 44,2 ± 30,2 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, was etwa der Restkonzentration des Kreatinins nach einer Perfusionsdauer von 30 min entspricht. Nach 90 min und für alle später durchgeführten Konzentrationsmessungen zeigte sich bei Bromthalein im Vergleich zu Kreatinin im Perfusat ein schnellerer Konzentrationsabfall ($p < 0,2$). Die Bromthaleinkonzentration betrug nach 90 min 14,7 ± 10,8 mg/l, nach 120 min 6,2 ± 0,6 mg/l und nach 360 min 0,4 ± 0,4 mg/l physiologischer Kochsalzlösung. Für Inulin (Gruppe 1c, Abb. 7c) betrug die verbleibende Konzentration im Perfusat nach 30 min 625,4 ± 31,1 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, die folgenden Konzentrationsänderungen erfolgten wesentlich langsamer ($p < 0,01$) gegenüber Kreatinin und Bromthalein (Gruppe 1a und 1b); 60 Minutenwert: 526,7 ± 22,5 mg/l, 120 Minutenwert: 425 ± 12,1 mg/l, 240 Minutenwert: 358,03 ± 36,6 mg/l, 360 Minutenwert: 284,6 ± 34,4 mg/l physiologischer Kochsalzlösung.

Gruppe 2

Von der niedermolekularen Substanz Kreatinin (Gruppe 2a, Abb. 5b) waren im Perfusat nach 30 min 98,03 ± 13,9 mg/l nach 60 min 46,4 ± 5,4 mg/l, nach 120 min 35 ± 2,9 mg/l und nach 360 min 11,5 ± 1,4 mg/l physiologischer Kochsalzlösung vorhanden.
Bromthalein (Gruppe 2b, Abb. 6b) wurde durch die Aktivkohle nach 240 Minuten fast vollständig aus dem Perfusat entfernt; es verblieb eine Restkonzentration von 5,2 ± 1,9 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, während die Restkonzentrationen nach 60, 90 und 120 min verglichen mit Kreatinin höher lagen: 60 min 76,3 ± 22,8mg/l, 90 min 46,6 ± 1,3 mg/l und 120 min 40,8 ± 12,6 mg/l physiologischer Kochsalzlösung.
Wie schon bei den Ergebnissen der Gruppe 1 verminderten sich auch in der Gruppe 2 die Konzentrationen des Inulins (Gruppe 2c, Abb. 7b) langsam. Der 30 Minutenwert ergab eine Restkonzentration an Inulin im Perfusat von 679,5 ± 63,8 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, der 60 Minutenwert wich wenig von diesem Ergebnis ab, eine deutliche Abnahme der Restkonzentration zeigte sich erst nach 240 Minuten mit 497,3 ± 39,6 mg/l physiologischer Kochsalzlösung.

Gruppe 3

Für alle Ergebnisse der Gruppe 3 war der Adsorptionsverlauf gegenüber den bisher besprochenen Ergebnissen stark verlangsamt.
Innerhalb der ersten 120 min zeigte sich eine kontinuierliche Konzentrationsabnahme bei Kreatinin im Perfusat (Gruppe 3a, Abb. 5a): 30 Minutenwert: 160 ± 12,6 mg/l, 60 Minutenwert 143 ± 16,3 mg/l und 120 Minutenwert 114,2 ± 23,1 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, die sich für die folgenden Werte fortsetzte.
In der Tendenz ähnliche Ergebnisse erhielten wir für das Bromthalein (Gruppe 3b, Abb. 6a), es verblieben nach 360 min eine Restkonzentration von 141,4 ± 59,8 mg/l physiologischer Kochsalzlösung, was einer Verminderung der im Perfusat befindlichen Bromthaleinmenge auf nur 72% entspricht.
Die Konzentration an Inulin (Gruppe 3c, Abb. 7a) im Perfusat nahm über die gesamte Perfusionsdauer gleichmäßig ab, durchschnittlich um 2,6% zwischen jedem einzelnen Meßergebnis. 30 Minutenwert

839,4 ± 55,1 mg/l, 60 Minutenwert 816,4 ± 49,8 mg/l, 90 Minutenwert 801,8 ± 46,5 mg/l, 120 Minutenwert 794,7 ± 47,5 mg/l, 240 Minutenwert 746,3 ± 48,7 mg/l und 360 Minutenwert 735,1 ± 48 mg/l physiologischer Kochsalzlösung.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen für die unbeschichtete Aktivkohle (Abb. 8a) unverschlossene Makroporen (Durchmesser 1000 Å) und eine große Zahl von Kleinstpartikeln auf der Oberfläche und in den Makroporen der Kohle. Durch die Beschichtung mit Poly-Hema wird die Oberfläche der Aktivkohle zwar weniger rauh, dennoch zeigt sich, daß eine glatte, gleichmäßige Oberfläche selbst bei stärkster Kapselung nicht erreicht werden kann.
Bei allen Aufnahmen erkennen wir Kleinstpartikel auf der Oberfläche, die zum großen Teil selbst durch vielfaches Waschen nicht entfernt werden können.

Abbildung 5 zeigt die Kreatininadsorption nach 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 und 360 min an mit a) 10%, b) 4% und c) 2% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle. Ausgangskonzentration des Kreatinin: 500 mg/l physiologischer Kochsalzlösung.

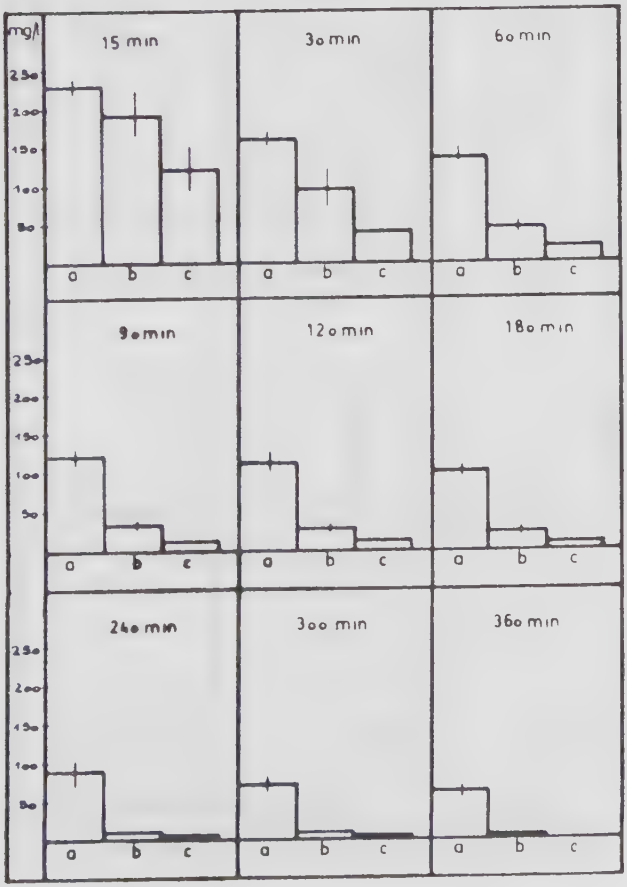


Abbildung 6 zeigt die Bromthaleinadsorption nach 15, 30, 60, 90, 120, 240, 300, und 360 min an mit a) 10%, b) 4% und c) 2% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle. Ausgangskonzentration für Bromthalein: 500 mg/l physiologische Kochsalzlösung.

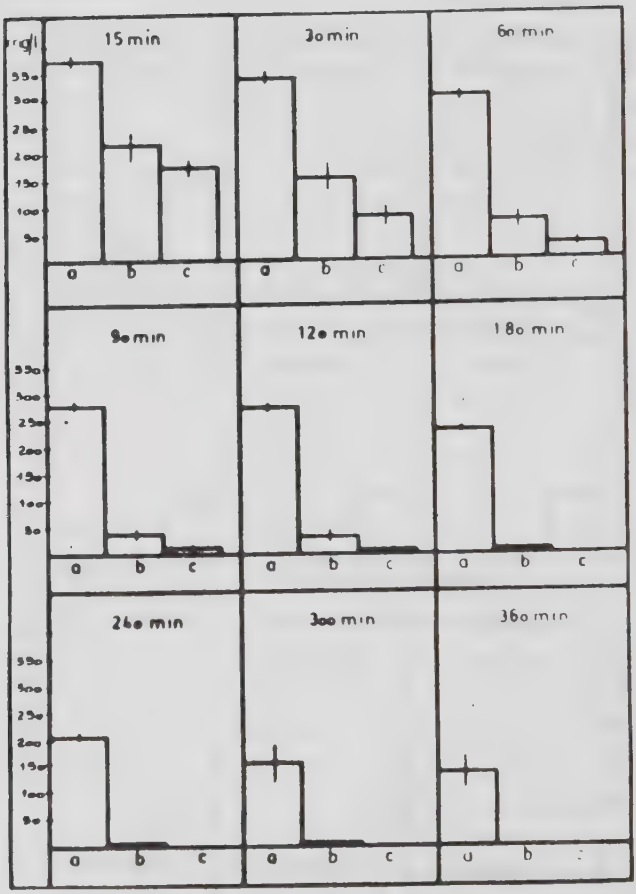


Abbildung 7 zeigt die Inulinadsorption nach 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 und 360 min an mit a) 10%, b) 4% und c) 2% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle. Ausgangskonzentration für Inulin: 1000 mg/l physiologischer Kochsalzlösung.

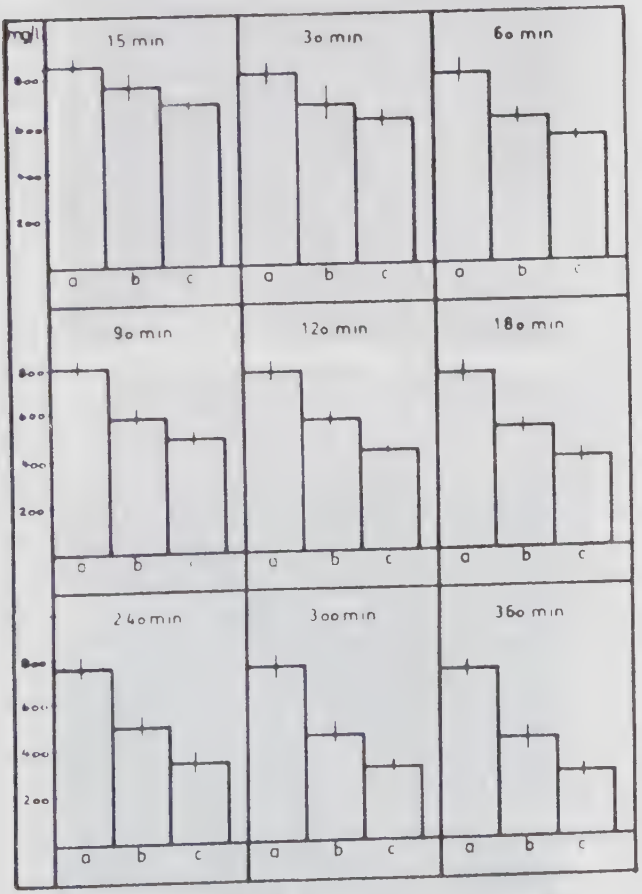
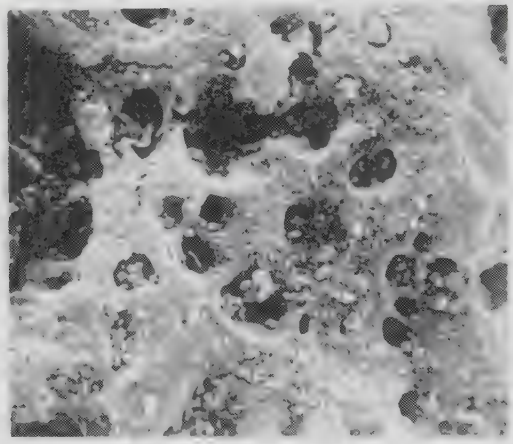
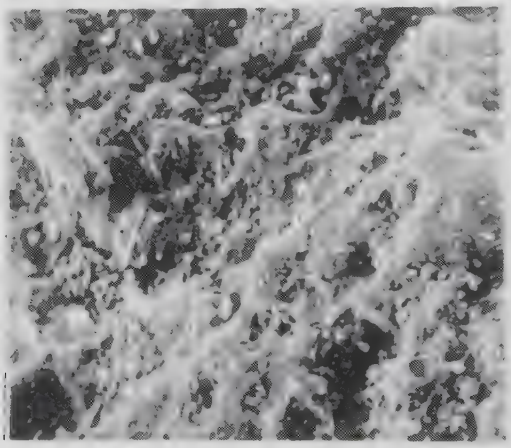


Abbildung 8

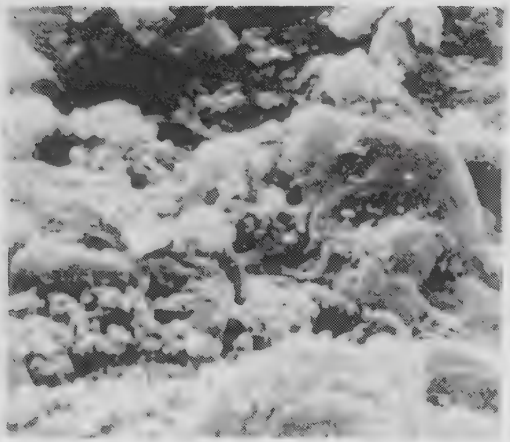
Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von unbeschichteter, 2%, 4% und 10% Poly-Hema beschichteter Aktivkohle (2600 fache Vergrößerung).



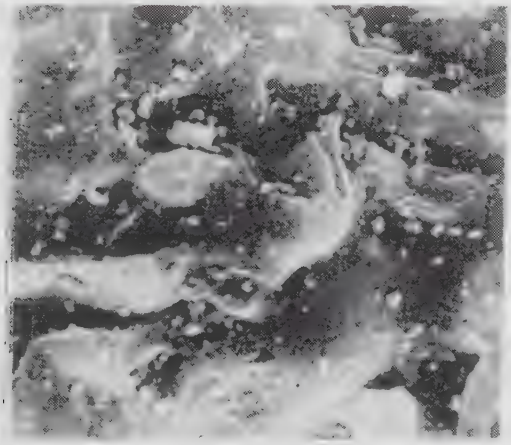
a. unbeschichtete Aktivkohle



b. 2% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle



c. 4% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle



d. 10% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle

Diskussion:

Mit Beginn der Beschichtung von Aktivkohle 1970 durch Chang et al. (10) konnten wesentliche Nachteile bei der Hämoperfusion wie die Thrombozytopenie und die Kohleembolie verringert werden. In den von mir durchgeführten Versuchen verwendete ich die schon von Yatzidis (39, 41, 42) erfolgreich eingesetzte Aktivkohle der Firma Merck und beschichtete diese mit Polyhydroxyäthylmethacrylat.

Während der ersten 90 Minuten war die Adsorptionsgeschwindigkeit bei allen von mir durchgeführten Versuchen am höchsten, da zu Beginn der Adsorption die Konzentration der zu adsorbierenden Substanzen am höchsten und die Stoßzahl der auf die unbedeckte Oberfläche auftreffenden Moleküle proportional zur Konzentration dieser Moleküle ist.

Die Stoßzahl ist weiterhin von der sterischen Struktur der zu adsorbierenden Moleküle in Bezug auf die sterische Struktur des adsorbierenden Festkörpers abhängig: Die von mir gewählte Aktivkohle besitzt Poren bis zu einem Durchmesser von 1000 Å (18). Durch die Beschichtung der Aktivkohle mit Poly-Hema wird bei zunehmender Beschichtungsstärke die Diffusion durch die Poren verlangsamt (Abb. 9).

Der hochmolekularen Substanz Inulin standen eine Anzahl von Makroporen zur Verfügung, diese Anzahl von Poren ermöglicht eine bestimmte Adsorptionsgeschwindigkeit für Inulin. Die Netzstruktur von Poly-Hema (Abb. 2) bewirkt bei steigender Beschichtungsstärke einen höheren Widerstand und somit eine sinkende Adsorptionsgeschwindigkeit für Inulin in besonderem Maße.

Nieder- und mittelmolekulare Substanzen finden, bedingt durch ihre Größe, eher einen Weg durch die Netzstruktur von Poly-Hema. Das erklärt, warum die Adsorptionsgeschwindigkeit von Kreatinin und Bromthalein weniger durch eine steigende Beschichtungsstärke verlangsamt wird, als dies bei der hochmolekularen Substanz Inulin der Fall ist.

Die Desorptionsgeschwindigkeit bei meinen Versuchen ist vernachlässigbar gering, da entsprechend dem dynamischen Gleichgewicht bei den verwendeten Konzentrationen kein ausreichender

Bedeckungsgrad an die Aktivkohleoberfläche erreicht wird. Pro Gramm Aktivkohle rechnet man mit einer Oberfläche von bis zu 1000 m² (5, 6).

Nicht nur die chemischen Eigenschaften des Festkörpers, an den adsorbiert wird, spielen eine wichtige Rolle für das Verhalten der zu adsorbierenden Stoffe, sondern auch die Gleichmäßigkeit seiner Oberflächenstruktur. Untersuchungen von Andrade (7) zeigen, daß trotz sorgfältiger Beschichtungstechnik und gründlicher Waschvorgänge eine glatte Oberflächenstruktur nach Poly-Hema Beschichtung nicht erreicht werden kann. Dies gilt jedoch nicht für die Beschichtung mit Poly-Hema allein, sondern für alle Beschichtungssubstanzen, die aus hydrophilen Polymeren bestehen (28, 29).
Diese Tatsachen bestätigten sich bei den von mir vorgenommenen Beschichtungen. Vergleicht man die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der mit 2%, 4% und 10% Poly-Hema beschichteten Aktivkohle, so zeigt sich, daß bei geringerer Beschichtungsstärke bereits die Vielzahl der großen Poren (Durchmesser 1000 Å siehe Abb.: 8) der Aktivkohle mit der Beschichtungssubstanz bedeckt ist. Die Oberfläche der mit 4% und 10% Poly-Hema beschichteten Aktivkohle ist gegenüber der mit 2% Poly-Hema beschichteten Aktivkohle nicht glatter. Da die Hämokompatibilität abhängig ist von einer möglichst glatten Oberfläche, erscheint eine größere Beschichtungsdicke einer kleineren Beschichtungsdicke gegenüber nicht die notwendigen Vorteile zu bringen.
Ohnehin ist das Problem der Hämokompatibilität bisher mit keiner Beschichtungssubstanz zufriedenstellend gelöst worden, obwohl es Andrade (5) gelang, durch die Beschichtung der Aktivkohle mit Poly-Hema den Thrombozytenabfall, der für ungekapselte Aktivkohle 50-70% in der ersten Stunde beträgt, auf bis zu 20% zu senken.

Die Einzelergebnisse für die Adsorption der mit 2%, 4% und 10% Poly-Hema beschichteten Aktivkohle zeigen für Kreatinin, Bromthalein und Inulin, daß sich die gemessenen Konzentrationsabnahmen in der Lösung nicht proportional zum Molekulargewicht der zu adsorbierenden Stoffe und zur Beschichtungsstärke verringern.
Eine mögliche Erklärung hierfür bieten:

1.) Die unterschiedlichen sterischen Strukturen der Substanzen.
2.) Die aus der chemischen Natur der zu adsorbierenden Stoffe resultierenden unterschiedlichen Bindungsaffinitäten der

Substanzen an die mit Poly-Hema beschichtete Aktivkohle.

3.) Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen der Oberflächenstruktur der mit Poly-Hema beschichteten Aktivkohle. Diese Aufnahmen zeigen eine ungleichmäßige Beschichtung.

Auch das Problem der Mikroembolien kann durch die Beschichtung mit verschiedenen hydrophilen Substanzen nicht vollständig gelöst werden (28), das gilt auch für die Beschichtung mit Poly-Hema. Meine rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigen körnige Partikel auf der mit Poly-Hema beschichteten Aktivkohle. Erst mit einer Beschichtungstechnik, die eine bruchfeste und regelmäßige Oberfläche struktur zu erzeugen vermag, wird man dieses Problem lösen können. Zusammenfassend und in Übereinstimmung mit Versuchen von Gazzard 1974 (20, 21, 22) können wir feststellen, daß:

1.) die Adsorptionsgeschwindigkeit der mit Poly-Hema beschichteten Aktivkohle annähernd proportional zur Dicke der Beschichtung abnimmt, weil durch die Poly-Hema Beschichtung Poren der Aktivkohle mit der dichten Netzstruktur der Beschichtungssubstanz bedeckt werden (Abb. 9) (18).

2.) bei den untersuchten Substanzen die Adsorptionsfähigkeit von der Dicke der Beschichtung im verwendeten Konzentrationsbereich kaum beeinflußt wird.

3.) eine gute Abriebs- und Bruchfestigkeit durch die Beschichtung mit Poly-Hema nicht erreicht werden kann, die starke Durchmischung aber gleichzeitig eine starke Reibung der Aktivkohlekörnchen gegeneinander bedeutet.

4.) die Oberflächenstruktur der Aktivkohle durch die Poly-Hema Beschichtung im Vergleich zur unbeschichteten Aktivkohle zwar gleichmäßiger, aber dennoch nicht einheitlich genug ausfällt.

5.) eine größere Beschichtungsstärke nicht gleichzeitig eine gleichmäßigere Oberfläche bedeutet.

Die Adsorptionseigenschaften sind weiterhin abhängig von:

1.) Dem Durchflußvolumen pro Zeiteinheit, der Temperatur und dem Perfusionsdruck. Bei den von mir durchgeführten Versuchen herrschte eine Temperatur von 22 ± 1 °C, ein arterieller Druck von 20 mm Hg und ein Durchflußvolumen von 100 ml/min. In den meisten bisher veröffentlichten Arbeiten lag das Durchflußvolumen bei 100-300 ml/min. Chang (16) berichtete, daß mit

steigender Durchflußgeschwindigkeit die Adsorption der Aktivkohle pro Zeiteinheit zunimmt. Wenn sich die Adsorptionsgeschwindigkeit pro Zeiteinheit erhöht, wird die Aktivkohle schneller gesättigt. Auch die Perfusionsdauer ist von Autor zu Autor unterschiedlich beschrieben worden. Yatzidis (1964) perfundierte zum Beispiel 90 min, Chang et al. (1971) über 1-2 Stunden, Gazzard et al. (1974) bis zu 4 Std. In jedem Fall waren die Adsorptionsgeschwindigkeiten in der ersten Stunde am höchsten.

2.) dem Bautyp der Patrone. Dieser muß so beschaffen sein, daß es während der Perfusion nicht zur Ausbildung von Flußstraßen innerhalb der Patrone kommt. Die von uns verwandte Patrone war dicht gepackt und gleichzeitig lang und schmal geformt, auf diese Weise konnte eine Flußstraßenbildung weitgehend verhindert werden.

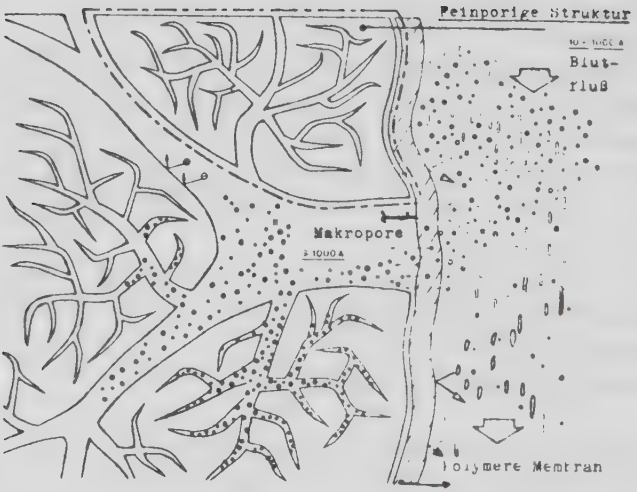
3.) dem Aktivitätsgrad der Kohle. Hierbei besteht das Problem, daß mit steigendem Aktivitätsgrad die Brüchigkeit der Kohle zunimmt.

4.) der Gestalt und der Dicke der Partikel.

Auch die bei der Perfusion verwendete Aktivkohlemenge spielt eine wichtige Rolle für die Adsorptionsgeschwindigkeit und die Adsorptionsfähigkeit. Während im Tierexperiment (30,43) die Aktivkohlepatronen je nach Gewicht der Versuchstiere 23-100g Kohle enthielten, verwandten wir bei unseren in vitro Versuchen Partonen, die 80g gekapselte Aktivkohle enthielten.

Die Vor - und Nachteile der verschiedenen, für die Abkapselung angewandten Substanzen kann man nur schwer beurteilen, da Vergleichsstudien zur quantitativen Bestimmung der Komplikationen bei Hämoperfusionen mit gekapselter Aktivkohle einerseits und Untersuchungen der jeweiligen Adsorpionsgeschwindigkeit und Adsorptionsfähigkeit andererseits bis heute fehlen.
Es wäre ideal, wenn man bei der Beschichtung mit verschiedenen Substanzen unterschiedliche Porengrößen und somit verschiedene Adsorptionsspektren erreichen könnte.

Abbildung 9:



Schematische Darstellung der Adsorption an mit Poly-Hema beschichtete Aktivkohle.

Zusammenfassung:

Bei meinen in vitro Adsorptionsversuchen perfundierte ich in einem geschlossenen System über 80 g mit 2%, 4% bzw. 10% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle 6 Stunden lang 500mg Kreatinin, 500mg Bromthalein bzw. 1000mg Inulin pro Liter physiologischer Kochsalzlösung und erhielt folgende Ergebnisse:

1.) Die Adsorptionsgeschwindigkeiten der untersuchten Substanzen nahmen annähernd proportional dem Molekulargewicht dieser Substanzen und der Beschichtungsdicke der Aktivkohle ab.
2.) Die Adsorptionsfähigkeit für Kreatinin und Bromthalein innerhalb von 360 min wurde durch die Dicke der Beschichtung kaum beeinflußt, sie verminderte sich jedoch sehr stark mit steigender Beschichtung für die hochmolekulare Substanz Inulin.

Der Adsorptionsvorgang für die nieder- bzw. mittelmolekulare Substanz Kreatinin bzw. Bromthalein an die mit 2% und 4% Poly-Hema beschichtete Aktivkohle war nach 120 min weitgehend abgeschlossen, während bei der mit 10% Poly-Hema beschichteten Aktivkohle eine Konzentrationsabnahme von Kreatinin und Bromthalein bis zum 360 Minutenwert gemessen werden konnte. Für die hochmolekulare Substanz Inulin ergab sich eine kontinuierliche Konzentrationsabnahme aller gemessenen Werte bis zu 360 min.
Trotz zunehmender Beschichtungsstärke konnte keine glatte und von Kleinstpartikeln freie Aktivkohleoberfläche erreicht werden.

1. ANDERSEN, A.H.:
Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. I Adsorption power of charcoal from aqueous solutions.
Acta Pharmacol. Toxicol. 2 ; 69 1946

2. ANDERSEN, A.H.:
Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. II The effect of pH on the adsorption by charcoal from aqueous solutions.
Acta Pharmacol. Toxicol. 3 ; 69 1947

3. ANDERSEN, A.H.:
Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. III Adsorption from gastrointestinal contents.
Acta Pharmacol. Toxicol. 4 ; 379 1948

4. ANDERSEN, A.H.:
Experimental studies on the pharmacology of activated charcoal. IV Adsorption of allylpropinal (allylisopropyl-barbituric acid) in vivo.
Acta Pharmacol. Toxicol. 5 ; 179 1949

5. ANDRADE, J.D., K.Kunitomo, R.van Wagenen, B.Kastigir, D.Gough, W.J.Kolff:
Coated adsorbents for direct blood perfusion: Hema/activated carbon.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 17 ; 222 1971

6. ANDRADE, J.D., R.van Wagenen, C.Chen, M.Ghavamiam, J.Volder, R.Kirkham, W.J.Kolff:
Coated adsorbents for direct blood perfusion II
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 18 ; 473 1972

7. ANDRADE, J.D., K.Kopp, R.van Wagenen, C.Chen, W.J.Kolff:
Activated carbon and blood perfusion: a critical review.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 9 ; 290 1972

8. BANDEL, W.:
Present directions in cuprophan membranes for hemodialysis and hemofiltration.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1977

9. BERTRAND, H.:
Expériences sur l'emploi du charbon de bois dans l'empoisonnement par le muriate suroxigéné de mercure et l'acide arsénique.
Bull. Pharmacol. VI ; 80 1814

10. CHANG, T.M.S., N.Malave:
The development and first clinical use of semipermeable microcapsules (artificial cells) as a compact artificial kidney.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 16 ; 141 1970

11. CHANG, T.M.S., A.Gonda, J.H.Dirks, N.Malave:
Clinic evaluation of chronic, intermittent and short term haemoperfusion in patients with chronic renal failure, using semipermeable microcapsules (artificial cells) formed from membrane coated activated charcoal.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 17 ; 264 1971

12. CHANG, T.M.S.:
Haemoperfusion over microencapsulated adsorbents in a patient with hepatic coma.
Lancet December 23 ; 1371 1972

13. CHANG, T.M.S., A.Gonda, J.H.Dirks, J.F.Coffey, T.Lee-Burns:
ACAC microcapsule artificial kidney for the long term and short term management of eleven patients with chronic renal failure.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 18 ; 465 1972

14. CHANG, T.M.S., J.F.Coffey, P.Barré, A.Gonda, J.H.Dirks, M.Levy, C.Lister:
Microcapsule artificial kidney: treatment of patients with acute drug intoxication.
C.M.A. Journal Febuary 17 ; 429 1973

15. CHANG, T.M.S., M.Migchelsen:
Characterization of possible "toxic" metabolites in uremia and hepatic coma based on the clearance spectrum for larger molecules by ACAC microcapsule artificial kidney.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 19 ; 314 1973

16. CHANG, T.M.S.:
Microcapsule artificial kidney: Including updated preparative procedures and properties.
Kidney Int. 10 ; 218 1976

17. DUNEA, G., W.J.Kolff:
Clinical experience with the Yatzidis charcoal artificial kidney.
Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 11 ; 178 1965

18. FENNIMORE, J., P.A.Watson, G.D.Munro, J.C.Kothammer:
The design and evaluation of a convenient carbon haemoperfusion system.
Proc. Eur. Soc. Artif. Organs 1 ; 90 1974

19. GARROD, A.:
Observations on certain pathological conditions of blood and urine.
Med. Chir. Soc. Trans. 31 ; 83 1848

20. GAZZARD, B.G., P.G.Langley, M.J.Weston, E.H.Dunlop, R. Williams:
Polymer coating of activated charcoal and its effects on biocompatibility and paracetamol binding.
Clin. Sci. Mol. Med. 47 ; 97 1974

21. GAZZARD, B.G., M.Weston, I.M.Murray-Lyon, C.O.Record, R. Williams:
Experience at King's College Hospital with Charcoal Haemoperfusion - Overall Results in 37 Patients.
Artif. Liver Support, edt. by R.Williams and I.M.Murray-Lyon, The Whitefriars Press London p. 234 - 242 1974

22. GAZZARD, B.G., M.J.Weston, I.M.Murray-Lyon, H.Flax, C.O.Record, R.Williams, B.Portman, P.G.Langley, E.H.Dunlop, P.J.Mellon, M.B.Ward:
Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure.
Lancet June 29 ; 1301 1974

23. HAGSTAM, K.E., L.E.Larson, H.Thysell:
Experimental studies on the charcoal haemoperfusion in phenobarbital intoxication and uremia, including histopathological findings.
Acta. Med. Scand. 180 ; 539 1966

24. HAGSTAM, K.E., L.E.Larson, H.Thysell:
Charcoal deposition in internal organs after haemoperfusion with the Yatzidis technique in rabbits.
Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 3 ; 352 1966

25. KOMMERELL, B.:
Möglichkeiten und Grenzen der modernen Leberkomatherapie: -Austauschtransfusionen, Leberperfusionen und Leberersatz.
Dtsch. Med. Wochenschr. 94 ; 2245 1969

26. LEBER, H.W.:
Anwendung der Hämoperfusion beim Menschen. Wissenschaftliche Information, Fresenius-Stiftung 4 ; 101 1975

27. LIE, T.S., W.I.Kim, K.Rommelsheim, A.Holst:
Behandlung von Koma-Patienten durch extrakorporale Hämoperfusion mit Aktivkohle.
Münch. Med. Wochenschr. 118 ; 945 1976

28. NOSÉ, Y., P.Y.Malchesky, J.Koshino, F.Castino, K.Scheucher, R.Nokoff:
Improved haemoperfusion systems for renalhepatic support.
Kidney Int. 10 ; 244 1976

29. NOSÉ, Y., P.S.Malchesky, J.Koshino, F.Castino, K.Scheucher:
Hepatic assist 1: use of liver tissue in an extracorporeal device.
In: Artificial Organs, edt. by R.M.Kenedy, J.M.Courtney, J.D. S.Taylor and T.Gilchrist
Macmillan Press London p. 378 - 388

30. OTT, N.T., H.Rasche, H.Seibert, H.E.Franz:
Hämatologische und Hämostasiologische Untersuchungen bei in vitro Anwendung von beschichteten und unbeschichteten Aktivkohlepatronen.
Aus: Entgiftung mit Hämoperfusion hrsg. von L.Demling und C. Bartels, Verl. C.Bindernagel Friedberg Hessen S. 153-157 1976

31. PALL, H., G.Kleinberger, R.Kotzaurek, H.Niessner, M.Pichler:
Gerinnungsstörungen im Rahmen der Hämoperfusion
Wien. Klin. Wochenschr. 10 ; 347 1977

32. VALE, J.A., A.J.Reese, B.Widdop, R.Goulding:
Use of charcoal haemoperfusion in the management of severely poisoned patients.
Br. Med. J. 1 ; 5 1975

33. VALE, J.A., T.Thomas, B.Widdop, R.Goulding:
Use of charcoal haemoperfusion in poisoned patients: A review
Sec. Ann. Meet. Eur. Soc. Artif. Organs Berlin 1975

34. WALKER, J.M., E.Denti:
Evaluation and selection of activated charcoal for haemoperfusion.
Dialysis and Transplantation June: 29 1977

35. WESTON, M.J., B.G.Gazzard, B.H.Buxton, J.Winch, A.L.Machado,

H.Flax, R.Williams:
Effects of haemoperfusion through charcoal or XAD-2 resign on an animal model of fulminant liver failure.
Gut 15 ; 482 1974

36. WESTON, M.J., P.G.Langley, M.H.Rubin, M.A.Hanid, P.Mellon, R.Williams:
Platelet function in fulminant hepatic failure and effect of charcoal haemoperfusion.
Gut 18 ; 897 1977

37. WINCHESTER, J.M., E.Denti:
Comparison of charcoal haemoperfusion with haemodialysis.
Dialysis and Transplantation September ; 46 1977

38. YAMAZAKI, Z., Y.Fujimori, K.Sanjo, Y. Kojima, M.Sugiura, T.Wada N.Inoue, T.Saki, T.Oda, N.Kominami, T.Fujisaki, K.Kataoka:
New artificial liver support system for hepatic coma.
Asahi Chem. Ind. Dep. Surg. and First Dep. Med., Tokyo Univ. Med. School, Tokyo, Japan 1977

39. YATZIDIS, H.:
A convenient haemoperfusion micro-apparatus over charcoal for treatment of endogenous and exogenous intoxication. Its use as an effective artificial kidney.
Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc. 1 ; 83 1964

40. YATZIDIS, H.:
Recherches sur l'épuration rénale à l'aide du charbon actif.
Nephron 1 ; 310 1964

41, YATZIDIS, H., D.Oreopoulos, D. Triantaphyllidis, S.Voudiclari, N.Traparas, C.Gavas, A.Stavroulaki:
Treatment of severe barbiturate poisoning.
Lancet July 31 ; 216 1965

42. YATZIDIS, H.:
Paper presented at Cleveland Clinic
Cleveland/Ohio, October 18 1966

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr.T.S.Lie in der chirurgischen Klinik, Abt. für Transplantation, durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. T.S.Lie für die Anregung zu diesem Thema sowie zahlreiche wertvolle Hinweise. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl. biol. K.-J. Gundermann für sein beständiges Interesse, viele wertvolle Anregungen und für das kritische Lesen des Manuskriptes.

Allen Mitarbeitern der Abteilung danke ich für Hilfe und Unterstützung

Lebenslauf:

Name:	Hermann Barop
Geburtsdatum:	27.10.1951
Geburtsort:	Dortmund
Eltern:	Dr. Hans-Georg Barop und Gerda Barop
Beruf des Vaters:	Apotheker
Geschwister:	Ing. grad. Sybille Bracht und Dr. Ulrike Blum
Familienstand:	ledig

Ausbildung:

1957 - 1961	Grundschule
1961 - 1971	Höhere Schule
Mai 1971	Abitur
1971 - 1972	Krankenpflegeausbildung Univ. Heidelberg
1972 - 1973	Studium der Physik, Chemie, Biologie in Grenoble und Louvain
WS 1973/74	Beginn des Studiums der Medizin in Bonn
April 1976	Ärztliche Vorprüfung
April 1977	Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
April 1979	Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung